

## ***II FORUM DE DISCUSSÃO SOBRE O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC)***

As leishmanioses são consideradas um problema de saúde pública no Brasil e as ações para sua vigilância e controle estão regulamentadas pelo Decreto nº 51.838, de 1963. Dentre elas, as direcionadas ao reservatório doméstico tem sido alvo de questionamentos por parte de profissionais médicos veterinários, uma vez que experiências de tratamento para Leishmaniose Visceral Canina (LVC) vêm sendo realizadas em países do Velho Mundo.

Neste aspecto, o Ministério da Saúde (MS) tem discutido amplamente o tema em conjunto com a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), pesquisadores, conselhos e associações de classe das áreas de medicina veterinária, medicina tropical e saúde coletiva, além de outros profissionais de saúde envolvidos com o Programa de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral (LV).

Diante disso, em 2007 foi realizado em Brasília/DF o I Fórum de discussão sobre LVC com a presença de expertos, no qual foram avaliados os diferentes aspectos desta doença relacionados à sua história natural, à sua epidemiologia (distribuição na população humana e canina), ao diagnóstico, aos aspectos clínico-veterinários, à entomologia, imunologia e os métodos de vigilância e controle, com intuito de avaliar as evidências sobre a eficácia do tratamento e o risco que os animais submetidos a este procedimento poderiam trazer à saúde humana. Como resultado do fórum foi elaborado o Relatório Final, em anexo, cuja conclusão foi:

*“A despeito da defesa e do interesse da Associação Nacional dos Clínicos Veterinários de Pequenos Animais (ANCLIVEPA) em realizar o tratamento de cães com LV e evitar a eutanásia, diante do exposto, o grupo contra-indica o tratamento de cães infectados e/ou doentes, tendo em vista o risco para a saúde humana que tal conduta pode acarretar”.*

Frente a essa conclusão e recomendação, o MS, em conjunto com o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) elaborou e publicou a Portaria Interministerial nº 1.426, de 11 de julho de 2008, que "... proíbe o tratamento da LVC com produtos de uso humano ou não registrados no MAPA". Cumpre ressaltar que a Portaria regulamenta as normas sanitárias vigentes, cabendo destacar além do Decreto nº 51.838, de 1963, a Lei nº 6.259, de 1975; a Lei nº 6.437, de 1977 e a Lei nº 8.080, de 1990.

A proibição do tratamento da LVC vem sendo atualmente contestada por profissionais liberais que atuam em estabelecimentos veterinários, portanto, após a publicação desta Portaria, ações judiciais vêm sendo impetradas contra a União. Na Ação Civil Pública movida no estado de Minas Gerais, durante a audiência de conciliação/justificação, foi apresentado pelos requerentes informações de que estudos recentes trariam novas evidências acerca do tema.

Diante disso, o MS propôs a realização de um novo fórum com o objetivo de realizar análise de outros artigos, incluindo os recentemente publicados, da literatura nacional e internacional sobre o tratamento da LVC, anexo, o qual foi realizado na sede da Organização Pan-Americana de Saúde no Brasil, em Brasília/DF, nos dias 1 e 2 de outubro de 2009. Neste fórum, participaram expertos das áreas de epidemiologia, imunologia, entomologia, diagnóstico clínico e laboratorial das leishmanioses, vinculados a instituições de ensino e pesquisa, conforme relação em anexo.

Como metodologia, o MS organizou uma coletânea dos artigos sobre o tratamento canino publicados a partir de 2007 e encaminhou previamente a todos os participantes do fórum. Estes, por sua vez, trouxeram outras contribuições.

A dinâmica de trabalho se deu pela divisão dos participantes em dois grupos, seguindo roteiro de questões relevantes sobre o tratamento canino e as suas potenciais consequências para a saúde da população humana e canina. Ao final, o grupo elaborou relatório consensual, em anexo, com recomendações que visam subsidiar o MS na definição da política nacional de vigilância e controle da LV no Brasil, no que refere ao tratamento canino.

## ***II FORUM DE DISCUSSÃO SOBRE O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC)***

### **RELATÓRIO FINAL**

Foi realizada uma extensa revisão bibliográfica dos periódicos científicos de circulação nacional e internacional publicados a partir de 2007 relacionados com o tratamento de cães com Leishmaniose Visceral Canina (LVC), que pudessem subsidiar a mudança do ponto de vista científico sobre a proibição do tratamento da LVC com drogas utilizadas em seres humanos ou não regulamentadas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária e Abastecimento, segundo a Portaria Interministerial nº 1.426, de julho/2008.

#### **CENÁRIO ATUAL**

No Brasil, a Leishmaniose Visceral (LV) é considerada um grave problema de saúde pública, tendo em vista sua magnitude, expansão geográfica e controle complexo, caro e laborioso. Tendo em vista que as atuais medidas de controle são limitadas, a Organização Pan Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS), considera a LV como uma doença negligenciada de categoria 3, pois o campo da saúde pública não possui ferramentas efetivas para o controle avançado. Está distribuída em 21 Unidades Federadas e nos últimos anos foi registrada uma média anual de 3.357 casos humanos e 236 óbitos. É uma doença que atinge principalmente populações de baixa renda, sendo considerada emergente devido à sua urbanização e à co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Os transmissores das leishmanioses são os flebotomíneos, pequenos insetos, que se infectam ao picar o principal reservatório do parasito (leishmânia), o cão doméstico, importante elo na cadeia epidemiológica da leishmaniose visceral em áreas urbanas. Os seres humanos e os cães adquirem a doença quando são picados por flebotomíneos infectados. A literatura tem registrado uma gama de informações relativas aos hábitos desses insetos associados à sua competência como vetores de leishmanioses, bem como dados importantes para o planejamento e sucesso das ações de controle. Neste último contexto, a variação mensal da densidade e da abundância da população flebotomínica destaca-se como um aspecto relevante a ser

considerado, uma vez que os transmissores da leishmaniose visceral do Velho Mundo (*Phlebotomus*) apresentam um comportamento distinto do que se observa com relação ao transmissor no Continente Americano (*Lutzomyia*).

Vários são os estudos em áreas de transmissão de LV que demonstram a ocorrência de *Lutzomyia longipalpis* durante todos os meses do ano, nas diferentes regiões geográficas do Brasil. A variação estacional deste flebotomíneo obedece, em geral, ao suceder das estações secas e chuvosas, ressaltando que pesquisas realizadas mostram que a maior densidade dos flebotomíneos corresponde ao período de término das chuvas, quando pode alcançar o seu pico populacional máximo. Contudo, após este crescimento populacional e o início da baixa de densidade, o flebotomíneo mantém sua atividade transmissora. O fato de o vetor ocorrer em todos os meses do ano contribui para a manutenção da transmissão da leishmaniose visceral, pelo seu contato constante com o cão infectado (Forattini, 1973; Rebêlo, 2001; Araújo e Silva *et al.*, 2007; Rangel & Vilela, 2008).

Alguns flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* apontados como vetores de leishmaniose visceral no Velho Mundo, vem sendo estudados de forma mais sistematizada do ponto de vista da sazonalidade mensal. A transmissão intensa de LV na Índia ocorre durante dois períodos com picos populacionais do transmissor, de setembro a novembro e de março a abril (Sharma & Singh, 2008). Em estudos desenvolvidos na Itália, em áreas endêmicas importantes para leishmaniose visceral canina, o transmissor mostra claramente uma flutuação bianual, influenciada por fatores climáticos (Rossi *et al.*, 2008), o que determina picos populacionais do transmissor diferentes para o Norte e Sul do país (Bettini *et al.*, 1991; Ferroglio *et al.*, 2005). Obviamente, nestas circunstâncias, o contato flebotomíneo transmissor-reservatório (cão) ocorre somente em período específico do ano.

Das ações de vigilância e controle da LV, as relacionadas ao reservatório doméstico (cão) são consideradas, do ponto de vista social, as mais polêmicas, devido à indicação da eutanásia de cães infectados e a contra-indicação do tratamento canino como ferramentas para bloqueio da transmissão vetorial.

O cão tem sido referenciado como o principal responsável pela persistência da LV em várias áreas tropicais e neotropicais do planeta (Desjeux, 1996). No Brasil, até o presente momento, todos os surtos descritos na literatura estão associados com a presença de cães soropositivos. Em várias regiões geográficas a epidemia canina precedeu a epidemia humana (Camargo-Neves *et al.*, 2001; Oliveira *et al.*, 2001).

Estudos realizados no Brasil, avaliando a presença do cão como fator de risco individual para os moradores do domicílio, apontaram que estatisticamente existe maior chance de apresentar doença ou infecção nos domicílios com presença de cães (Borges *et al.*, 2008; Gouvea *et al.*, 2007). Um destes estudos mostrou que quanto maior o número de cães na residência maior é o risco de ocorrência da doença humana (Borges *et al.*, 2008).

## CONSIDERAÇÕES DO FÓRUM

Há consenso do grupo que as evidências na literatura não permitem recomendar o tratamento canino. Essa conclusão é baseada na consideração de que os estudos analisados não contribuíram com dados novos ou não trouxeram robustez às respostas que interessariam mais diretamente a questão da segurança do tratamento da LVC, em termos de saúde pública.

Esses estudos sugerem que o tratamento da LVC, conforme os modelos propostos até então, pode levar a melhoria transitória do quadro clínico-laboratorial do cão, redução dos níveis de anticorpos séricos contra o parasito, associados a uma possível redução (também transitória) na carga parasitária em alguns tecidos (Manna *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2008). No entanto, nenhum destes parâmetros foi validado como marcador de infectividade para flebotomíneos. Os trabalhos que estudaram a infectividade para flebotomíneos são inconclusivos e apresentam evidências de que animais tratados mantêm a capacidade de infectar esses insetos (Miret *et al.*, 2008; Ribeiro *et al.*, 2008).

De uma maneira geral, as técnicas de imuno-histoquímica e reação em cadeia da polimerase (PCR) quando padronizadas e validadas têm alta sensibilidade para detecção de infecções. No entanto, em relação à leishmaniose, além destas técnicas não estarem padronizadas, não foram comparadas com o xenodiagnóstico, considerado o padrão ouro para determinar a infectividade para flebotomíneos. Assim, a comprovação de que estes métodos são eficientes para determinar se o animal tratado é ou não infectante para esses insetos necessita de mais estudos. A evidência atual não permite afirmar que estes métodos são preditores de infectividade para flebotomíneos.

A literatura sobre o tratamento da LVC no Velho Mundo alerta sobre o perigo potencial de geração e circulação de cepas do parasito resistentes às drogas

usualmente utilizadas para o tratamento de seres humanos, tais como: o antimonial pentavalente, anfotericina B e a miltefosine (Carrió & Portús, 2002; Gramiccia *et al.*, 1992.). Dujardin e cols (2008) alertam para o tratamento de cães com miltefosine, recentemente lançada para uso veterinário nos países do Mediterrâneo (Portugal, Espanha, Itália, Grécia e Ilha de Chipre), e a possibilidade de que o parasito que infecta cães tratados com esta droga apresente resistência e seja disseminado por meio da migração desses animais para os países em que esta droga vem sendo utilizada para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose humana, como: Colômbia, Guatemala, Argentina, Venezuela, Paraguai, Equador e Honduras (Gramiccia *et al.*, 1992; Rougier *et al.*, 2008). O surgimento e disseminação de cepas resistentes do parasito como têm ocorrido em alguns países (Sundar 2001, Sundar *et al.*, 2000) e tem sido alertada em comunidades nas quais o tratamento de cães é praticado (Gramiccia *et al.*, 1992), pode ter caráter irreversível e consequências imprevisíveis.

Diante dos fatos acima apresentados, o grupo concluiu que o tratamento canino representa risco para a saúde pública com quatro consequências previstas:

- 1) contribuir para a disseminação de uma enfermidade que resulta na morte de, em média, 6,7% dos seres humanos acometidos no Brasil, podendo chegar a 17% (Silva *et al.*, 2001); (Ministério da Saúde, 2009), índice que pode aumentar ainda mais em indivíduos imunodeprimidos;
- 2) manter cães como reservatórios do parasito, o que representa risco para as populações humana e canina;
- 3) desenvolver a resistência de parasitos às poucas medicações disponíveis para o tratamento da leishmaniose visceral humana;
- 4) dificultar a implementação das medidas de saúde pública reforçando a resistência da população à eutanásia de animais que continuarão como fonte de infecção para o vetor.

A recomendação deste fórum é de que seja mantida a proibição do tratamento da LVC pelos Ministérios da Saúde e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, conforme a Portaria IM nº 1.426 (2008) que regulamenta o Decreto nº 51.838 (1963).

Brasília/DF, 02 de outubro de 2009.

## PARTICIPANTES DO FÓRUM

<b>NOME</b>	<b>INSTITUIÇÃO</b>
Cláudia Di Lorenzo Oliveira	Universidade Federal de São João Del Rey – MG
Edelberto Santos Dias	Centro de Pesquisas René Rachou – FIOCRUZ/MS
Elizabeth Ferreira Rangel	Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/MS
Fabiano Borges Figueiredo	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas- FIOCRUZ/MS
Geraldo Gileno de Sá Oliveira	Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz- FIOCRUZ/MS
Guilherme Loureiro Werneck	Escola Nacional de Saúde Pública- FIOCRUZ/MS
Gustavo Adolfo Sierra Romero	Universidade de Brasília
João Carlos França da Silva	Universidade Federal de Minas Gerais
Luís Fernando Leanes	Centro Pan-Americano de Febre Aftosa - OPAS/OMS
Renato Gusmão	Centro Pan-Americano de Febre Aftosa - OPAS/OMS
Sergio Coutinho Furtado	Instituto Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/MS
Vera Lúcia Fonseca de Camargo-Neves	Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo
Washington Luís Conrado dos Santos	Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz- FIOCRUZ/MS

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Araújo e Silva E.; Andreotti R.; Honer M.R. Behaviour of *Lutzomyia longipalpis*, the main vector of American Visceral Leishmaniasis, in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. Rev Soc Bras Med Trop, v.40, p.420-5. 2007.

Bettini S.; Maroli M.; Loddo S.; Atzensi C. Leishmaniasis in Sardinia. VI. Further observations on the biology of *Phlebotomus perniciosus* Newstead, 1911, *Phlebotomus perfiliewi* Parrot, 1930, and *Sergentomyia minuta* Rondani, 1843 (Diptera:Psychodidae). Bull Soc Vect Ecol, v.16, 230-244. 1991.

Borges, B.K.; Silva, J.A.; Haddad, J.P.; Moreira, E.C.; Magalhaes, D.F.; Ribeiro, L.M.; Fiuza V de, O. Assessment of knowledge and preventive attitudes concerning visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. Cad Saúde Pública, v.24, p.777-784. 2008.

Camargo-Neves, V.L.; Katz, G.; Rodas, L.A.; Poletto, D.W.; Lage, L.C.; Spinola, R.M.; Cruz, O.G. Use of spatial analysis tools in the epidemiological surveillance of American visceral leishmaniasis, Aracatuba, Sao Paulo, Brazil, 1998-1999. Cad Saúde Pública, v.17, p.1263-1267. 2001.

Carrio, J.; Portus, M. In vitro susceptibility to pentavalent antimony in *Leishmania infantum* strains is not modified during in vitro or in vivo passages but is modified after host treatment with meglumine antimoniate. BMC Pharmacol, v.2, p.11. 2002.

Desjeux, P. Leishmaniasis: Public Health Aspects and Control. Clinics in Dermatology, v.14, p.417-23. 1996.

Dujardin, J.C.; Campino, L.; Canavate, C.; Dedet, J.P.; Gradoni, L.; Soteriadou, K.; Mazeris, A.; Ozbek, Y.; Boelaert, M. Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis. Europe. Emerg Infect Dis, v.14, p.1013-1018. 2008.

Ferroglio E.; Maroli M.; Gastaldo S.; Mignone W.; Rossi L. Canine leishmaniasis, Italy. Emerg Infect Dis, v.11, p.1618-1620. 2005.

Forattini O.P. Entomologia Médica. São Paulo-SP. Edit. Edgar Blucher. p.658.1973.

Gouvea, M.V.; Werneck, G.L.; Costa, C.H.; de Amorim Carvalho, F.A. Factors associated to Montenegro skin test positivity in Teresina, Brazil. Acta Trop, v.104, p.99-107. 2007.

Gramiccia, M.; Gradoni, L.; Orsini, S. Decreased sensitivity to meglumine antimoniate (Glucantime) of *Leishmania infantum* isolated from dogs after several courses of drug treatment. Ann Trop Med Parasitol, v.86, p.613-620. 1992.

Manna, L.; Gravino, A.E.; Picillo, E.; Decaro, N.; Buonavoglia, C. *Leishmania* DNA quantification by real-time PCR in naturally infected dogs treated with miltefosine. Ann N Y Acad Sci, v.1149, p.358-360. 2008.

Ministério da Saúde. Palestra: "Leishmaniose Visceral no Brasil: Situação atual e Aspectos Jurídicos.", 2009.

Miret, J.; Nascimento, E.; Sampaio, W.; Franca, J.C.; Fujiwara, R.T.; Vale, A., Dias, E.S.; Vieira, E.; da Costa, R.T.; Mayrink, W.; Campos Neto, A.; Reed, S. Evaluation of an immunochemotherapeutic protocol constituted of N-methyl meglumine antimoniate (Glucantime) and the recombinant Leish-110f + MPL-SE vaccine to treat canine visceral leishmaniasis. Vaccine, v.26, p.1585-1594. 2008.

Oliveira, C.D.; Assuncao, R.M.; Reis, I.A.; Proietti, F.A. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. Cad Saúde Pública, v.17, p.1231-1239. 2001.

Rangel, E.F.; Vilela M.L. *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Cad Saúde Pública, v.24, n.12, p.2948-2952. 2008.

Rebêlo, J.M. Hourly frequency and seasonality of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera:Psychodidae:Phlebotominae) on São luiz Island, Maranhão, Brazil. Cad Saúde Pública, v.17, p.221-227. 2001.

Ribeiro, R.R.; Moura, E.P.; Pimentel, V.M.; Sampaio, W.M.; Silva, S.M.; Schettini, D.A.; Alves, C.F.; Melo, F.A.; Tafuri, W.L.; Demicheli, C.; Melo, M.N.; Frezard, F.; Michalick, M.S. Reduced tissue parasitic load and infectivity to sand flies in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* following treatment with a liposome formulation of meglumine antimoniate. Antimicrob Agents Chemother, v.52, p.2564-2572. 2008.

Rossi, E.; Bongiorno, G.; Ciolli, E.; Di Muccio, T.; Scalone, A.; Gramiccia, M.; Gradoni, L.; Maroli, M. Phenology, feeding habit and natural *Leishmania* infection of *Phlebotomus perniciosus* (Diptera:Psychodidae) in a high-endemic focus of canine leishmaniasis in Rome province, Italy. Acta Tropica, v.105, p.58-165. 2008.

Rougier, S.; Vouldoukis, I.; Fournel, S.; Peres, S.; Woehrlé, F. Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniasis: a pilot study. Vet Parasitol, v.153, p.244-254. 2008.

Sharma, U.; Singh S. Insect vectors of *Leishmania*: distribution, physiology and their control. J Vector Borne Dis, v.45, p.255-272. 2008.

Silva, E.S.; Gontijo, C.M.; Pacheco, R.S.; Fiuza, V.O.; Brazil, R.P. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz v.96, p.285-291. 2001.

Sundar, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. Trop Med Int Health, v.6, p.849-854. 2001.

Sundar, S.; More, D.K.; Singh, M.K.; Singh, V.P.; Sharma, S.; Makharia, A.; Kumar, P.C.; Murray, H.W. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. Clin Infect Dis, v.31, p.1104-1107. 2000.